مجلة الدراسات التربوية والعلمية - كلية التربية - الجامعة العراقية
العدد الرابع والعشرون - المجلد الرابع - علوم الكيمياء - تشرين ثاني 2024 م
doi.org/10.52866/esj.2023.04.24.07

تحضير وتشخيص قواعد شف المشتقة من حلقات (البيريدين، البيرول، الترايازول) وتقييم نشاطها المضاد للفطريات والالتحام الجزيئي

اسراء إسماعيل صالح * ، مها صالح حسين **
*قسم الكيمياء التطبيقية، كلية العلوم التطبيقية، جامعة سامراء، العراق.
**قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء، العراق.
*esraa.ismaeel@uosamarra.edu.iq **maha.s56@uosamarra.edu.iq

مستخلص:

حضرت في هذا البحث ست مركبات من قواعد شف Is1-6 تحتوي على حلقات غير متجانسة من البيريدين والبيرول والتيرازول من مفاعلة الالدهيدات: (بيرول-2-كربوكسالديهايد ، بيريدين-2-كربوكسالديهايد) مع ثلاثة من الامينات المختلفة : (2-أمينو بيريدين، 4-امينو-1،2،4-ترايازول و 3-امينو-1،2،4-ترايازول). تم تشخيص المركبات بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء (FTIR) و طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكاربون ($^{1}H\&^{13}C$ -NMR) وكذلك بتقنيتي DEPT-90 و DEPT-135 . اختبرت فعاليتها ضد نوعين من فطر الكانديدا: هما *Candida albicans (C.a))* و *Candida tropicalis (C.t))* وقد اعطت المركبات Is5,Is4 تثبيط معتدل بالمقارنة مع عقار الفلوكونازول عند كل من تركيز 25،50،100 ملغم / مل وأجريت دراسة الالتحام الجزيئي للمركب Is4 باستخدام انزيم (Tyrosyl-DNA phosphodiesterase) وكانت طاقة الارتباط مماثلة لعقار الفلوكونازول بمقدار (-7.0 Kcal/mole)، مما يرشحها كمضادات واعدة مستقبليا.

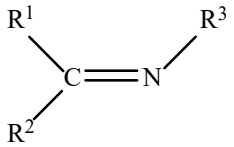
الكلمات المفتاحية: بيرول-2-كربوكسالديهايد، بيريدين-2-كربوكسالديهايد ،2 -أمينو بيريدين، 4-امينو-1،2،4-ترايازول، 3-امينو-1،2،4-ترايازول، *Candida albicans (C.a)*، *Candida tropicalis (C.t)*.

Synthesis and characterization of Schiff bases derived from (pyridine, pyrrole, and triazole) rings and evaluation of their antifungal activity and Molecular Docking

In this research, six compounds of Schiff bases Is1-6 containing heterocyclic rings of pyridine, pyrrole, and triazole were prepared by the reaction of aldehydes: (pyrrole-2-carboxaldehyde, pyridine-2-carboxaldehyde) with three different amines: (2-aminopyridine, 4-amino-1,2,4-triazole and 3-amino-1,2,4-triazole). The compounds were characterized by infrared (FTIR) spectra and proton and carbon nuclear magnetic resonance (1H&13C-NMR) spectra and by DEPT-90 and DEPT-135 techniques. Their activity was tested against two types of Candida fungi: *Candida albicans (C.a)* and *Candida tropicalis (C.t)*. The compounds Is5, and Is4 gave moderate inhibition compared to fluconazole at concentrations of 25,50, and 100 mg/ml, The molecular docking study of Is4 was performed using the enzyme (Tyrosyl-DNA phosphodiesterase) and the binding energy was similar to that of fluconazole by (-7.0 Kcal/mole). Which makes them promising future antibiotics.

المقدمة

قواعد شيف، والتي سميت باسم مكتشفها هوغو شيف [1]، يتم تحضيرها من تفاعل أي أمين أولي مع ألدهيد أو كيتون تحت ظروف معينة مثل وجود عامل مساعد مثل الحامض او القاعدة بدرجة حرارة المختبر او بوجود الحرارة ، ومن الناحية الهيكلية، هي مركبات شبيهة بالألدهيد أو الكيتون يتم فيها استبدال مجموعة الكربونيل بمجموعة إيمين أو أزوميثين (-HC=N-) [2] وكما في 1- :



R^1, R^2, and/or R^3 = alkyl or aryl

يتم استخدامها على نطاق واسع للأغراض الصناعية [3] وتظهر أيضًا مجموعة واسعة من الأنشطة البيولوجية [4]. تعد من الوسطيات الرئيسية في التخليق العضوي [5] وأيضًا تظهر نطاقًا واسعًا من الأنشطة البيولوجية [6]، بما في ذلك مضادات الفطريات، ومضادات الجراثيم [7,8]، ومضادات الفيروسات [9]، ومضادات الديدان[10]، ومضادات التكاثر، مضادات الأكسدة [11]. وقد ثبت أن مجموعة الإيمين الموجودة في هذه المركبات ضرورية لأنشطتها البيولوجية [12]. تلعب حلقات البيرولات والبيريدينات والتريازولات ومشتقاتها من قواعد شف دورًا مهمًا في الكيمياء الحلقية غير المتجانسة بسبب نشاطها البيولوجي الواسع كمضادات للميكروبات والفطريات [13-15].

ومع تزايد الأمراض المعدية التي تسببها البكتيريا والفطريات والتي تسبب العديد من الوفيات في جميع أنحاء العالم، بسبب الاستخدام غير الحكيم والإفراط في استخدام مضادات الميكروبات الحالية قد أدى الى ظهور المقاومة الميكروبية للأدوية وهي ميزة مزعجة أدت إلى انخفاض الكفاءة من العلاجات. لذلك، يهتم الباحثين في التصميم لتحسين الأدوية التي يمكن أن تتغلب على هذه الضرورة والعرض لزيادة الأداء من الأدوية المعروفة [16-18]. لذا هدفت هذه الدراسة لتحضير عدد من قواعد شف التي تحتوي على نواة كل من البايرول والبيريدين والتريازول والتقييم الاولي كمضادات للفطريات.

الجزء العملي

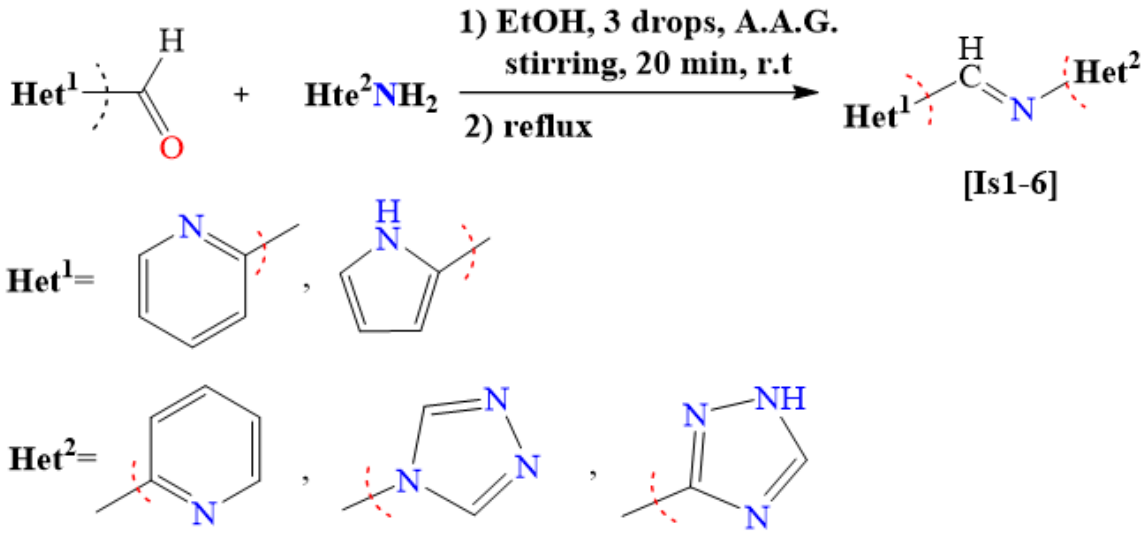
المواد الكيمائية والأجهزة المستخدمة

تم استخدام المواد الكيمائية من منشأ عالمي وذات نقاوة عالية وسجلت قياسات أطياف الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة باستخدام جهاز من نوع Fourier Transform Infrared Spectrophotometer (FTIR-8400S) وتم تحضير النماذج بشكل أقراص من بروميد البوتاسيوم (KBr 1%) وبمدى (4000-400) cm^{-1} اما قياسات أطياف الرنين النووي المغناطيسي (^{13}C-NMR + ^{1}H-NMR) أجريت باستخدام جهاز من نوع (AVIII-HD-800) BioSpin وبقوة 400 MHz وقد استعمل ثنائي مثيل سلفوكساييد (DMSO-d6) مذيباً ومرجعاً. تم قياس درجة الانصهار باستخدام جهاز Melting Point Digital Advanced SMP30 .

تحضير قواعد شف

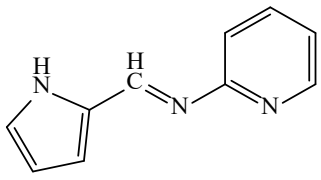
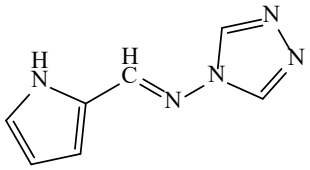
تم اذابة 0.01 مول من معوضات الالدهيدات (بيرول -2- كاربوكسالديهايد او بيريدين -2- كاربوكسالديهايد) في 10 مل من الايثانول المطلق

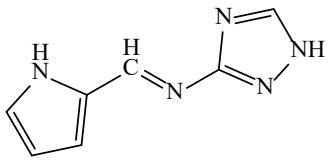
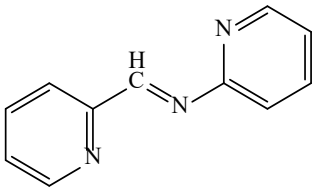
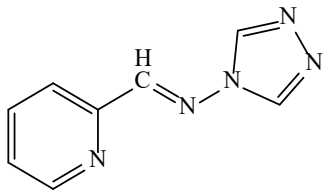
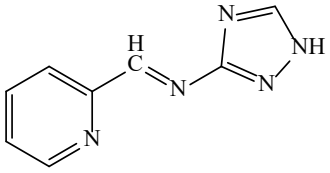
واضافة ثلاث قطرات من حامض الخليك الثلجي اليها مع التحريك المستمر في درجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة، ثم اضيف ما يكافئه 0.01 مول من كل من (2-أمينو بيريدين، 4-امينو-1،2،4-ترايازول، 3-امينو-1،2،4-ترايازول) المذابة في 10 مل من الايثانول المطلق واضيف على شكل قطرات، تم اجراء التصعيد لمدة (1-17) ساعة وبخر المذيب بواسطة المبخر الدوار و جمع الناتج وجفف ثم أعيدت بلورته بالإيثانول [19] . المخطط (1) يوضح سير التفاعل، والجدول (1) يبين نسبة الناتج وبعض الخصائص الفيزيائية لمشتقات قواعد شف [Is1-6].



مخطط (1): سيرتفاعل تحضير قواعد شف [Is1-6]

جدول (1): نسبة الناتج وبعض الخصائص الفيزيائية لمركبات قواعد شف [Is1-6]

Comp. No.	Structure	Reaction time h.	Color	M.P. °C	Yield %
Is1		8	Black	288-290	57
Is2		6	Light pink	213-210	65

Comp. No.	Structure	Reaction time h.	Color	M.P. °C	Yield %
Is3		17	Reddish pink	204-206	50
Is4		13	Beige	121-124	60
Is5		13	Off-white	169-171	67
Is6		1	Yellowish white	258-260	70

النشاط ضد الفطريات

تم قياس الفعالية البايولوجية بطريقة الانتشار عبر الحفر (Agar –well diffusion method) وحسب ما جاء في الادبيات [20،21]، إذ تم تحضير اللقاح الفطري بتركيز 1.5 $x10^8$ خلية بكتيرية لكل مل ونشر اللقاح الفطري على كامل الوسط الزرعي (Mueller Hinton agar)، تلا ذلك عمل حفر wells في الوسط الزرعي المغذي باستعمال ثاقب معقم بقطر 6 ملم، تم تحميل المحاليل المراد قياس فعاليتها (المركبات Is1-Is6) داخل الحفر بحجم 100 مايكرو لتر في كل حفرة على طبق واحد مزروع فيه نموذج فطري واحد (تجدر الإشارة هنا إلى انه تم استخدام نوعين من فطر الكانديدا وهما Can-dida albicans (C.a) و Candida tropicalis (C.t) تم عمل ثلاث مكررات، فضلاً عن استخدام وسط الاكار خالي من الفطر Blank وكذلك محلول ال DMSO المستخدم للإذابة، مع استخدام مضاد مرجعي فطري وهو الفلوكونازول (fluconazole) .حضنت النماذج بدرجة حرارة 37-35 درجة مئوية لمدة 24 ساعة وتم قراءة الفعالية من خلال مشاهدة قطر التثبيط حول الحفر المحملة بالمحاليل وقياسها بوحدة المليمتر mm .

الالتحام الجزيئي

تم استخدم برنامج AutoDock Vina 1.5.6 وبرنامج Discovery studio الإصدار 4.0 لتحليل نتائج الالتحام، استخدم انزيم (Tyrosyl-DNA

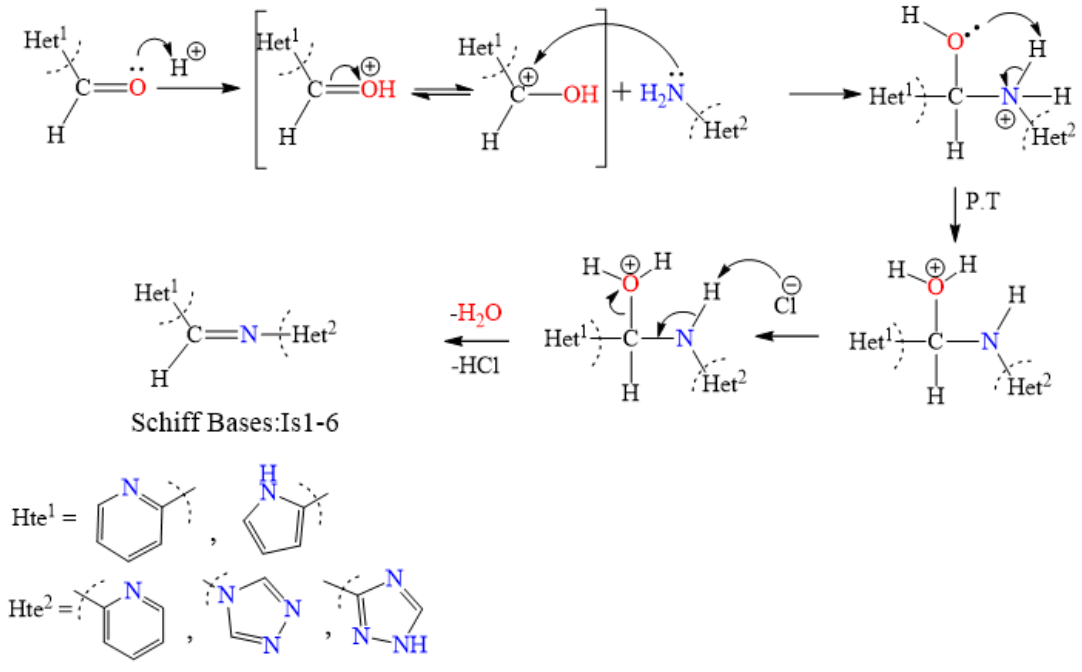
phosphodiesterase) الموجود في بنك بينات البروتين، واستخدمت ميزة (ADT) التي يوفرها البرنامج لإزاحة الذرات غير المتجانسة وجزيئات الماء ، ودمجت ذرات الهيدروجين غير القطبية، تم اجراء عملية الالتحام بين المركب ومستقبلات المركب في الانزيم لقياس أقل طاقة حرة، ، تم التصدير إلى Discovery stu-dio وتم الحصول على الطاقة الحرة لارتباط المركب بالأنزيم من برنامج AutoDock Vina.

النتائج والمناقشة

تشخيص مشتقات قواعد شف [Is6-Is1].

حضرت مشتقات قواعد شف الجديدة [Is6-Is1] من مفاعلة مولات متساوية من (بيرول-2-كاربوكسالديهايد و بيريدين-2-كاربوكسالديهايد) مع مجموعة من الامينات (2-أمينو بيريدين، 4-امينو-1،2،4-ترايازول، 3-امينو-1،2،4-ترايازول) و بوجود الايثانول مذيباً و حامض الخليك الثلجي كعامل مساعد.

تبدأ ميكانيكية تحضير قواعد شف بهجوم المزدوج الإلكتروني الحر الموجود على ذرة اوكسجين مجموعة الكاربونيل في جزيئة الالديهايد على بروتون حامض الخليك الثلجي لينتج أيون الكاربونيوم في جزيئة الالديهايد يلي ذلك هجوم الزوج الالكتروني الحر الذي توفره ذرة نتروجين مجموعة الأمين الاولي على أيون الكاربونيوم المتكون متحولا الى أيون الامونيوم الموجب الذي يترك البروتون بسهولة إلى اوكسجين الهيدروكسيل فيتحول الأخير إلى أيون أوكسونيوم، فيتبع تلك الخطوة قيام الجزء السالب من الحامض بأخذ البروتون المرتبط مع الأمين ليعود الحامض إلى تركيزه الأصلي من جديد، ومن ثم يخرج أيون الاوكسونيوم على شكل جزيئة ماء فيتكون نتيجة لذلك قاعدة شف [22]، وكما في المخطط (2).

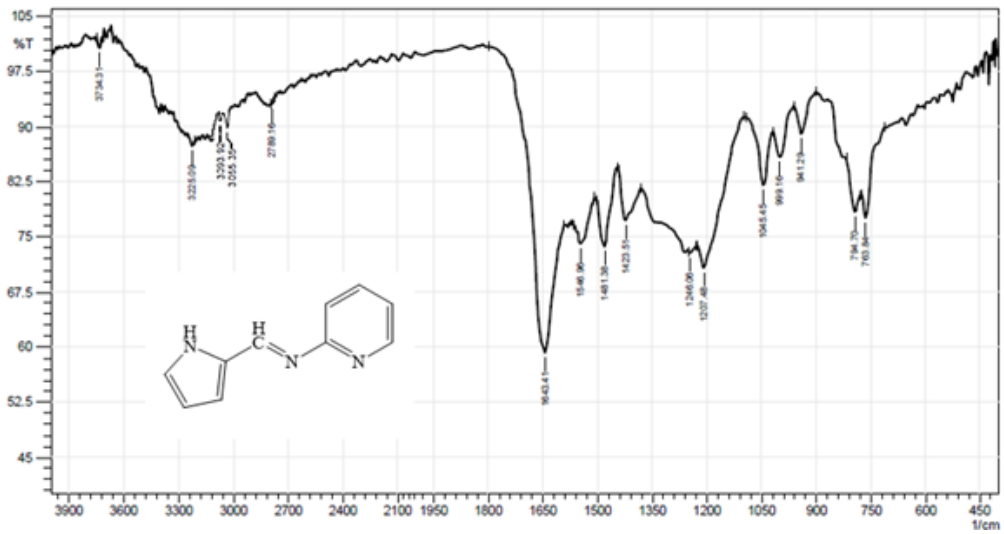


مخطط (2): ميكانيكية تحضير قواعد شف (Is1-6)

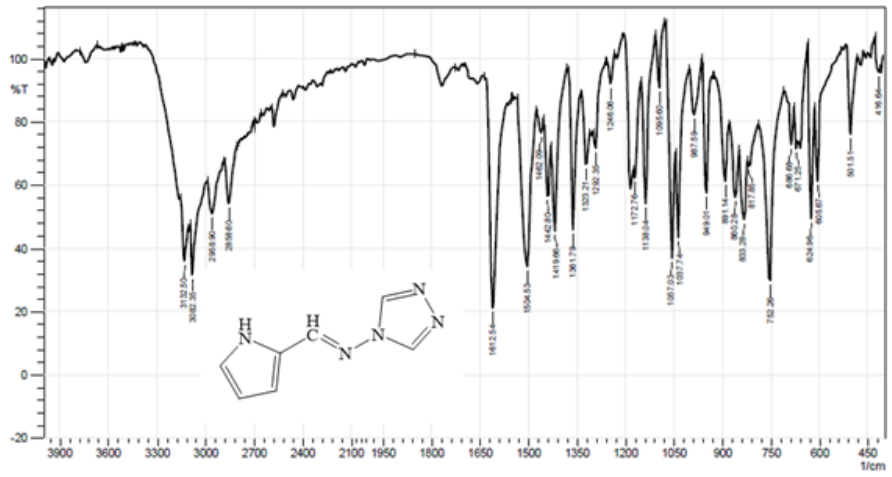
تم تشخيص قواعد شف المحضرة **(Is1-6)** بمطيافية الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) حيث لوحظ اختفاء حزم مط المواد الأولية الداخلة في التفاعل وهي مجموعة C-H الالديهايدية والتي تظهر عند (2700–2776) cm^{-1}، وكذلك اختفاء حزمة مط مجموعة الكاربونيل C=O لجزيئات الالديهايد والتي تظهر بصورة تقريبا عند 1700 cm^{-1} ، فضلاً عن اختفاء حزمة المط المتناظر وغير المتناظر العائدة لمجموعة الامين (NH_2) في جزيئات الأمينات المستخدمة في التفاعل والتي تظهر بين [23] (3300–3500) cm^{-1}، بينما ظهرت حزمة مط عند (1581–1612) cm^{-1} تعود لمط مجموعة الازوميثين (C=N) في قواعد شف وكما موضح في الجدول (2)، والاشكال (1 – 6).

جدول (2): قيم ترددات طيف الأشعة تحت الحمراء بوحدة cm^{-1} لقواعد شف المحضرة [Is6-Is1]

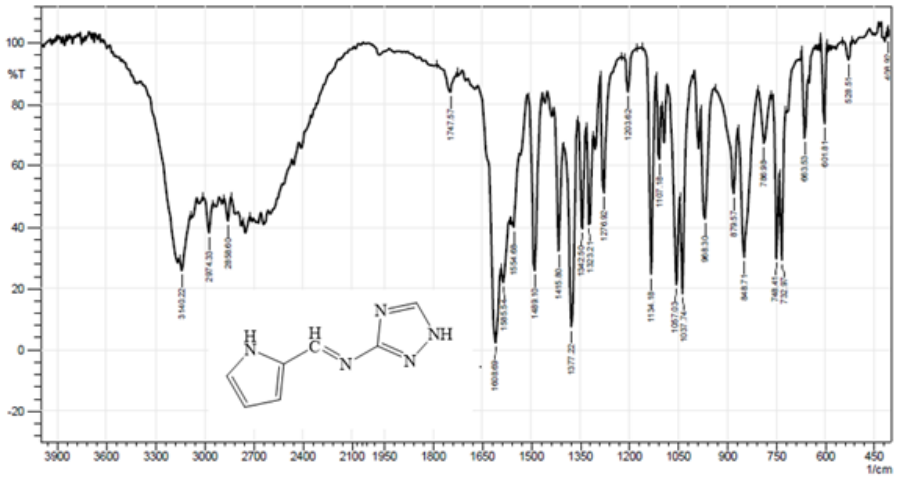
Comp. No.	υ(N-H)	υ(C-H)	υ(C=N)	υ(C=C)	υ(C-N)
Is1	3225	3055	1581	1560	1230
Is2	3132	3082	1612	1504	1240
Is3	3140	3012	1608	1585	1276
Is4	…	3097	1608	1570	1276
Is5	…	3097	1585	1566	1284
Is6	3248	3093	1589	1481	1273



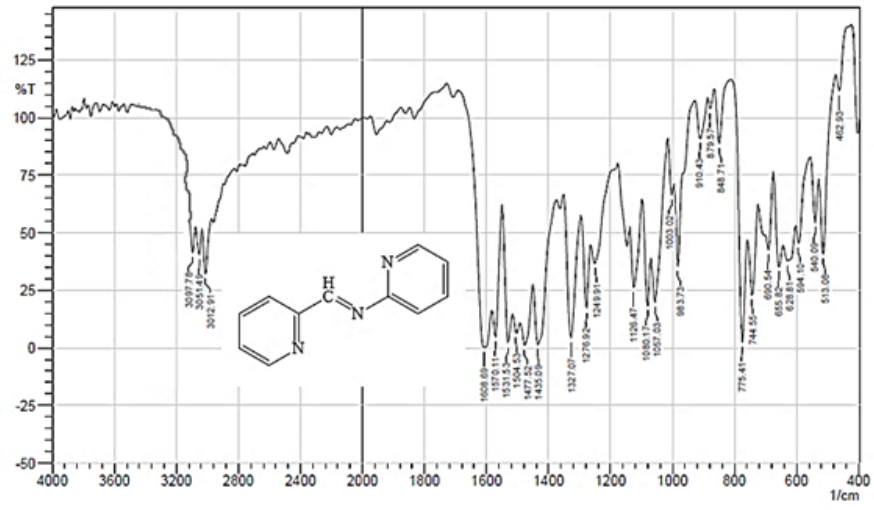
شكل (1): طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب Is1



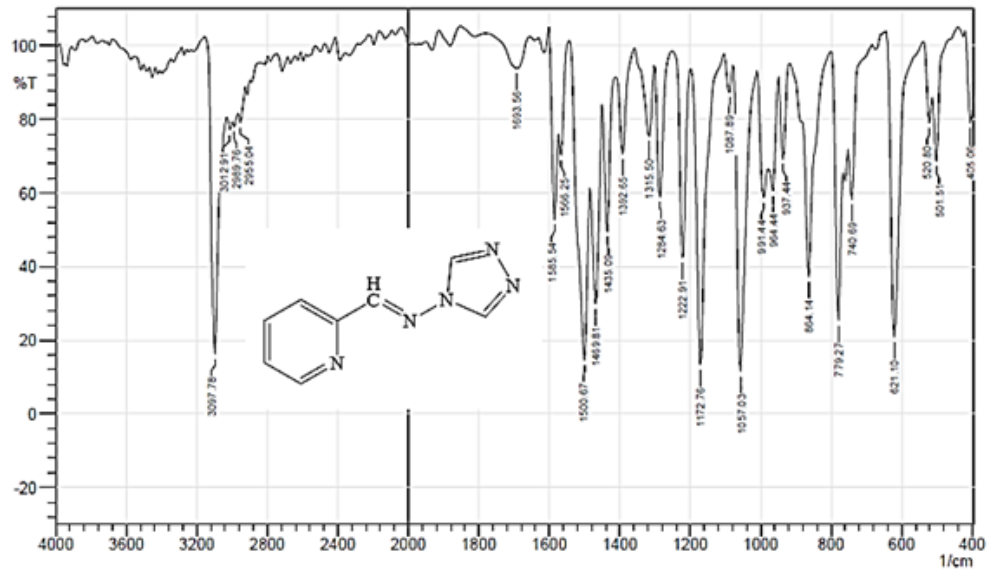
شكل (2): طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب Is2



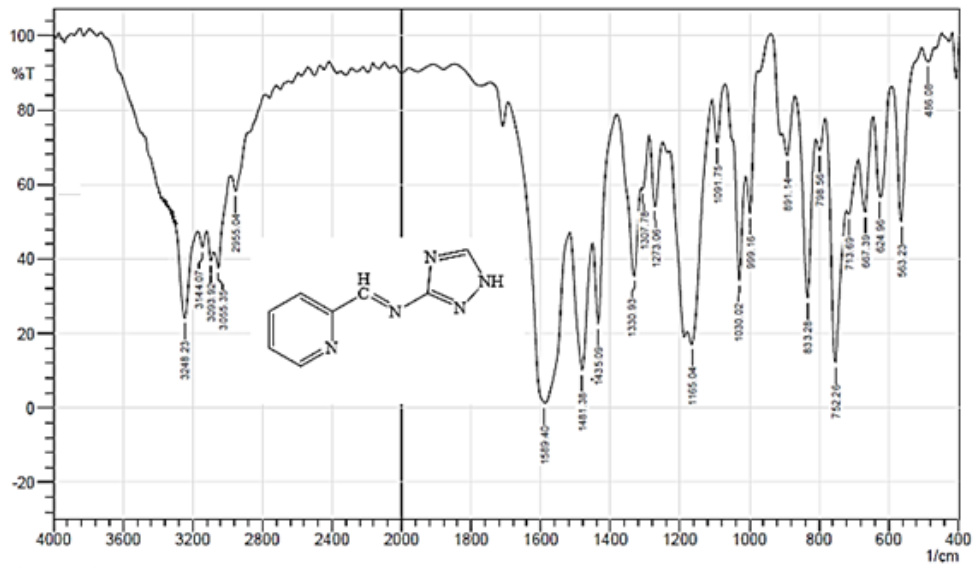
شكل (3): طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب Is3



شكل (4): طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب Is4



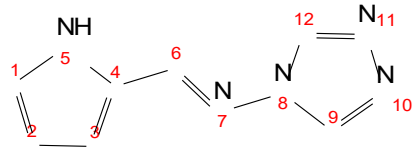
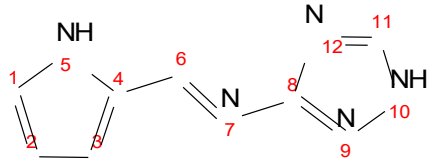
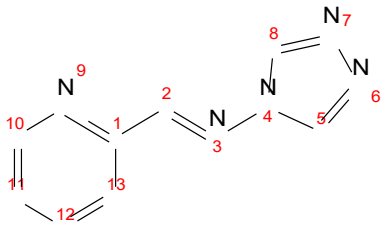
شكل (5): طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب Is5

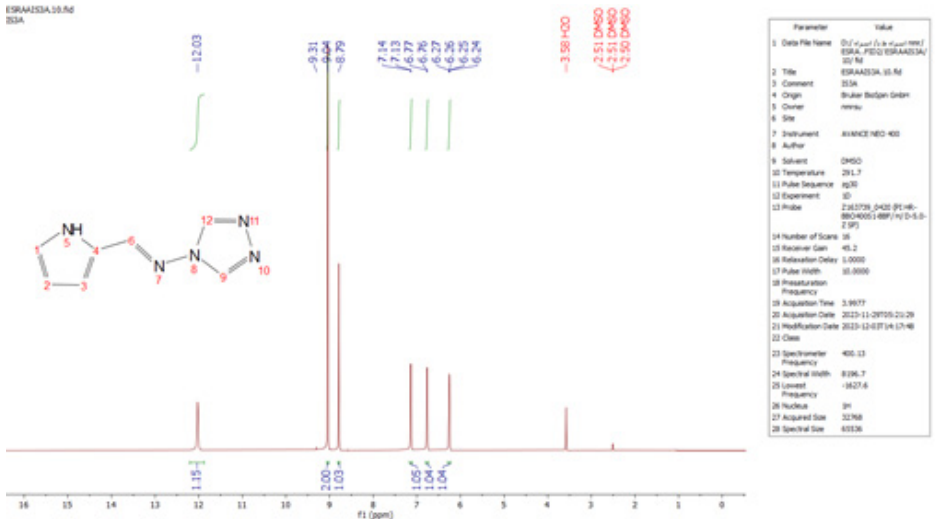


شكل (6): طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب Is6

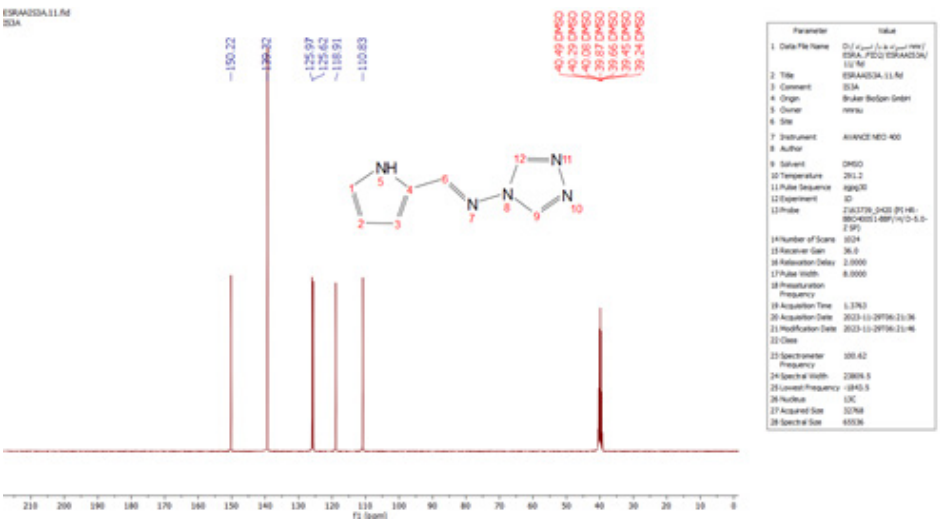
تم اثبات التراكيب الكيمائية للمركبات المحضرة باستخدام طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^{1}H-NMR والكاربون ^{13}C-NMR فأظهرت أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^{1}H-NMR إشارات ثابتة تقريبا وهي خاصة بمركبات قواعد شف الناتجة والتي تعود إلى بروتون مجموعة (N=CH) عند ppm (8.79-9.07). وبالمقابل أظهرت أطياف الرنين النووي المغناطيسي للكاربون ^{13}C-NMR إشارات ثابتة ايضاً تعود إلى كاربون مجموعة الآزوميثين (N=C) عند (ppm153.15-150.22)، كما موضح في الجدول (3)، والاشكال (7-14).

جدول (3): قيم ترددات طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون والكاربون لبعض قواعد شف المحضرة

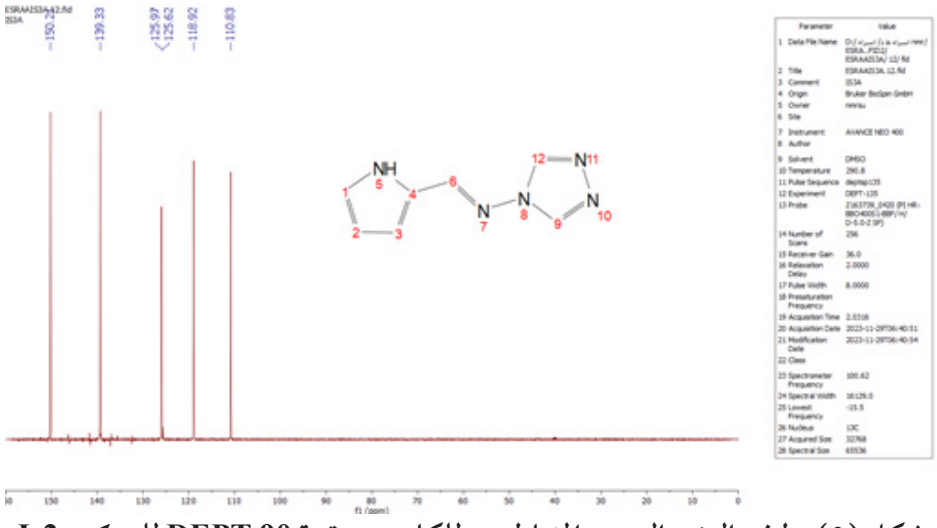
Comp. No.	Structure	^{1}H, ^{13}C-NMR spectral data
Is2		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H$_{5}$), 9.04 (s, 2H$_{9,12}$), 8.79 (s, 1H$_{6}$), 7.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H$_{1}$), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H$_{3}$), 6.29 – 6.22 (m, 1H$_{2}$). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 150.22 (CH-6), 139.32 (CH-9,12), 125.97 (CH-3), 125.62 (CH-1), 118.91 (C-4), 110.83 (CH-2).
Is3		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.81 (s, 1H$_{10}$), 12.03 (s, 1H5), 8.97 (s, 2H$_{6,11}$), 7.17 (d, J = 28.6 Hz, 1H$_{1}$), 6.91 (d, J = 35.2 Hz, 1H$_{3}$), 6.29 (s, 1H$_{2}$). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 154.89 (C-8), 153.15 (CH-6), 144.00 (CH-11), 130.42 (C-4), 119.66 (CH-12), 118.36 (CH-3), 110.74 (CH-1).
Is5		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (s, 2H$_{5,8}$), 9.07 (s, 1H$_{2}$), 8.72 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H$_{10}$), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H$_{12}$), 7.96 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H$_{13}$), 7.54 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.3 Hz, 1H$_{11}$). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157.60 (CH-10), 151.54 (C-1), 150.51 (CH-2), 139.71 (CH-5,8), 137.80 (CH-12), 126.64 (CH-13), 122.15 (CH-11).



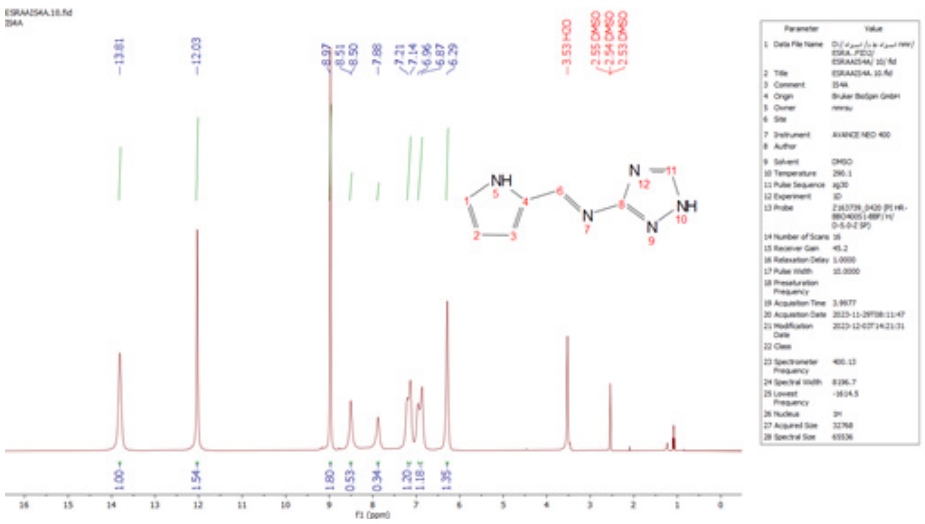
شكل (7): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب Is2



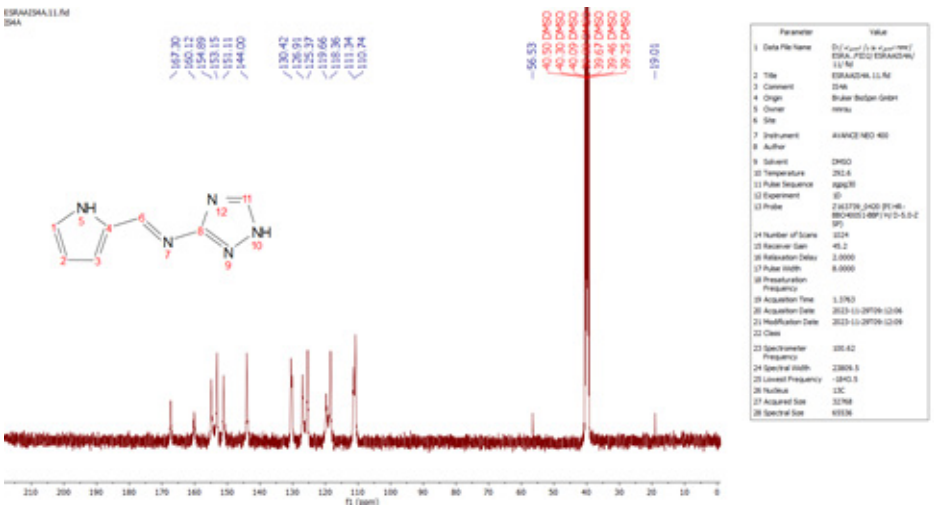
شكل (8): طيف الرنين النووي المغناطيسي للكاربون للمركب Is2



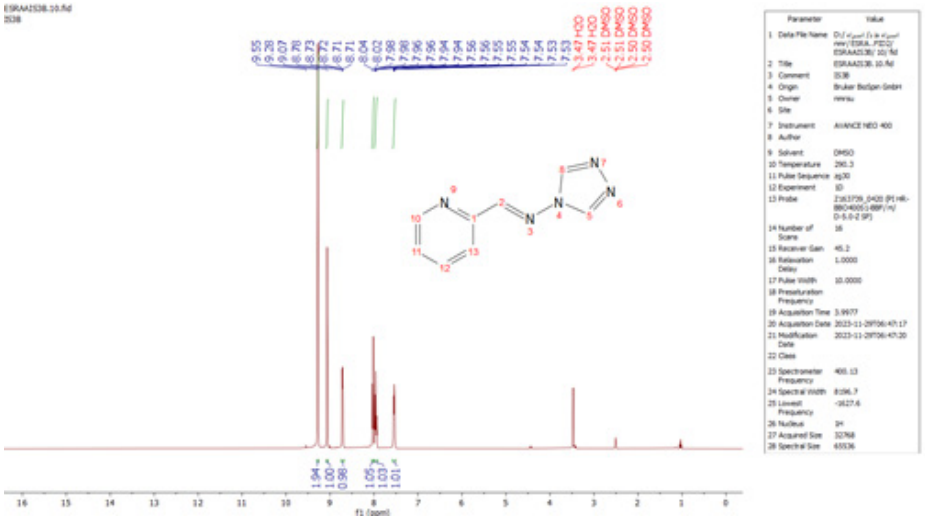
شكل (9): طيف الرنين النووي المغناطيسي للكاربون بتقنية DEPT-90 للمركب Is2



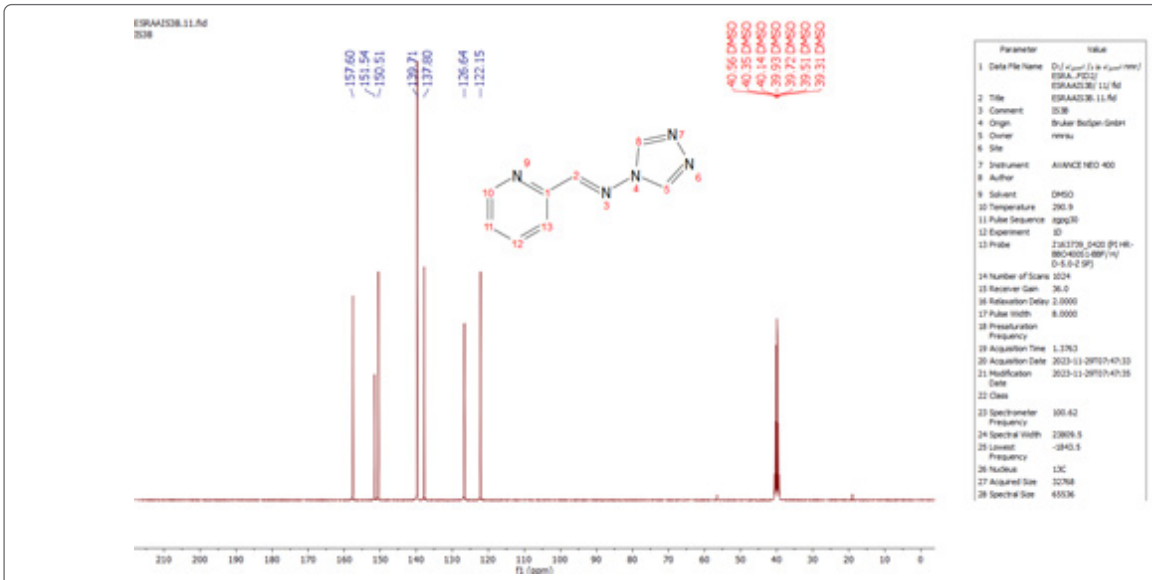
شكل (10): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب Is3



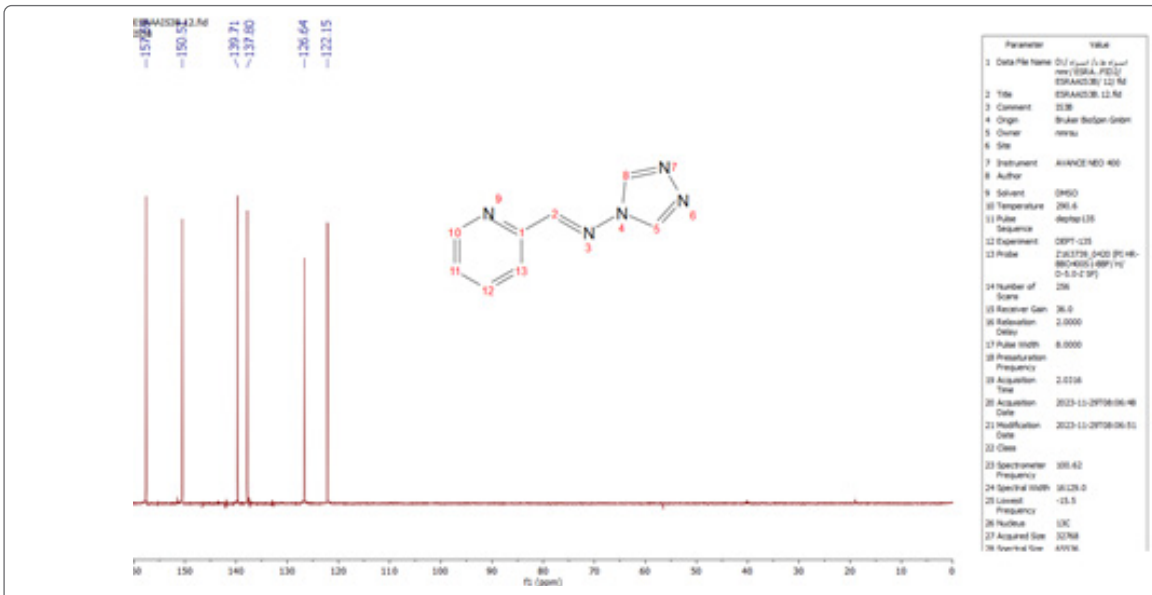
شكل (11): طيف الرنين النووي المغناطيسي للكاربون للمركب Is3



شكل (12): طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب Is5



شكل (13): طيف الرنين النووي المغناطيسي للكاربون للمركب Is5



شكل (14): طيف الرنين النووي المغناطيسي للكاربون بتقنية DEPT-90 للمركب Is5

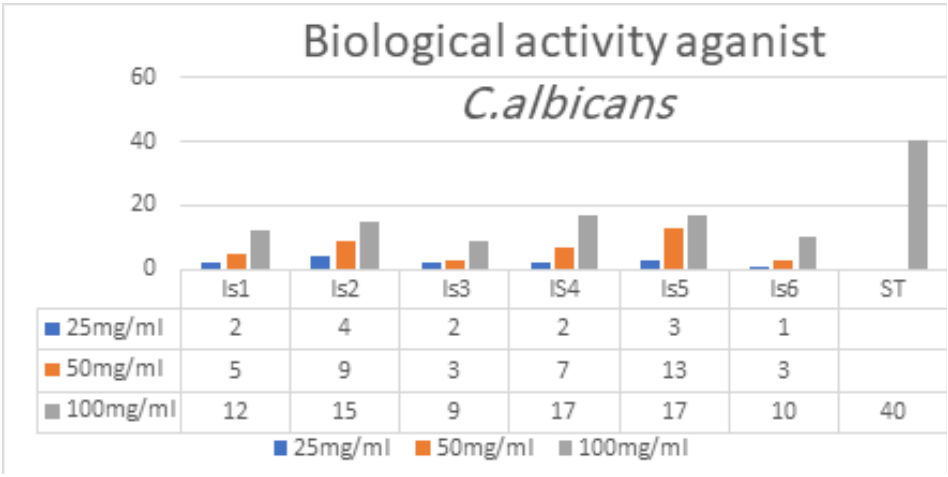
الفعالية ضد الفطريات

بعد ان تمت زراعة الفطر في الاطباق الحاوية على الوسط المغذي، حضنت الاطباق عند درجة حرارة (35-37) درجة مئوية ولمدة 24 ساعة، بعد ذلك قرئت النتائج عن طريق قياس قطر التثبيط بوحدة المليمتر. اختلفت المركبات المحضرة في فعاليتها اتجاه نوعي الفطر المستخدم *Candida albicans (C.a)* و *Candida tropicalis (C.t)*، حيث أظهرت قواعد شف (Is1-6) فعالية جيدة ضد فطر الكانديدا من نوع *Candida albicans* حيث أعطت اقطار تثبيط معتدلة بينما لم تعطي فعالية واضحة ضد نوع الفطر *Candida tropicalis* ماعدا المركب Is4 حيث اعطى قطر تثبيط جيد عند التركيز 50 و 100 مليغرام/مل. وكما هو موضح في الجدول (4) والاشكال (15،16) ادناه:

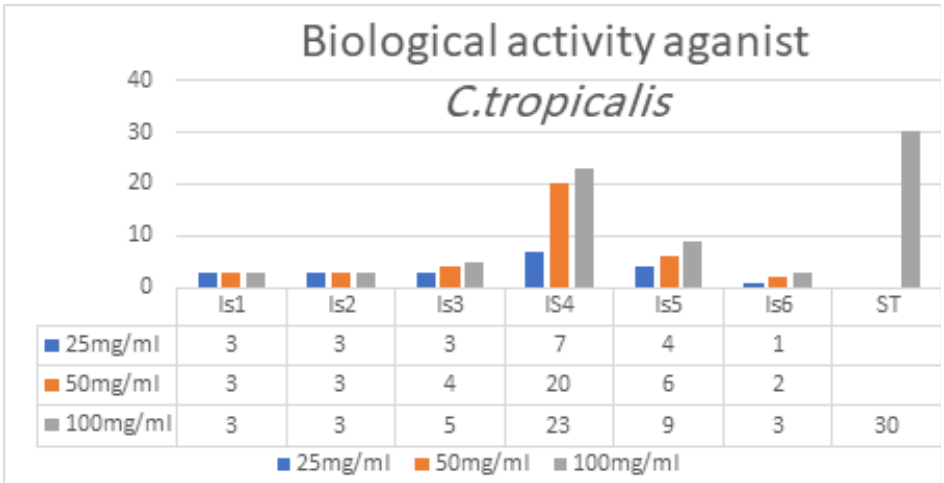
جدول (4): نتائج فعالية قواعد شف المحضرة (Is1-6) ضد الفطريات

Comp. No.	*C.albicans*			*C.tropicalis*		
	25	50	100	25	50	100
Is1	2	5	12	3	3	3
Is2	4	9	15	3	3	3
Is3	2	3	9	3	4	5
Is4	2	7	17	7	20	23
Is5	3	13	17	4	6	9
Is6	1	3	10	1	2	3
Fluconazole			40			30

* Concentrations mg/ml
* Inhibition zone mm



شكل (15): المخطط البياني للفعالية ضد فطر *C.albicans*



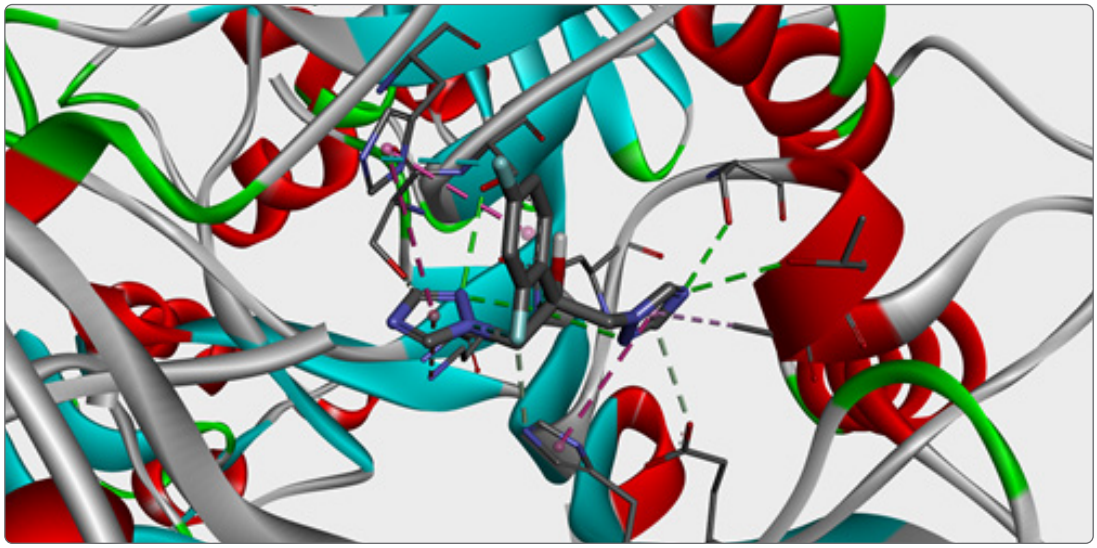
شكل (16): المخطط البياني للفعالية ضد فطر *C.tropicalis*

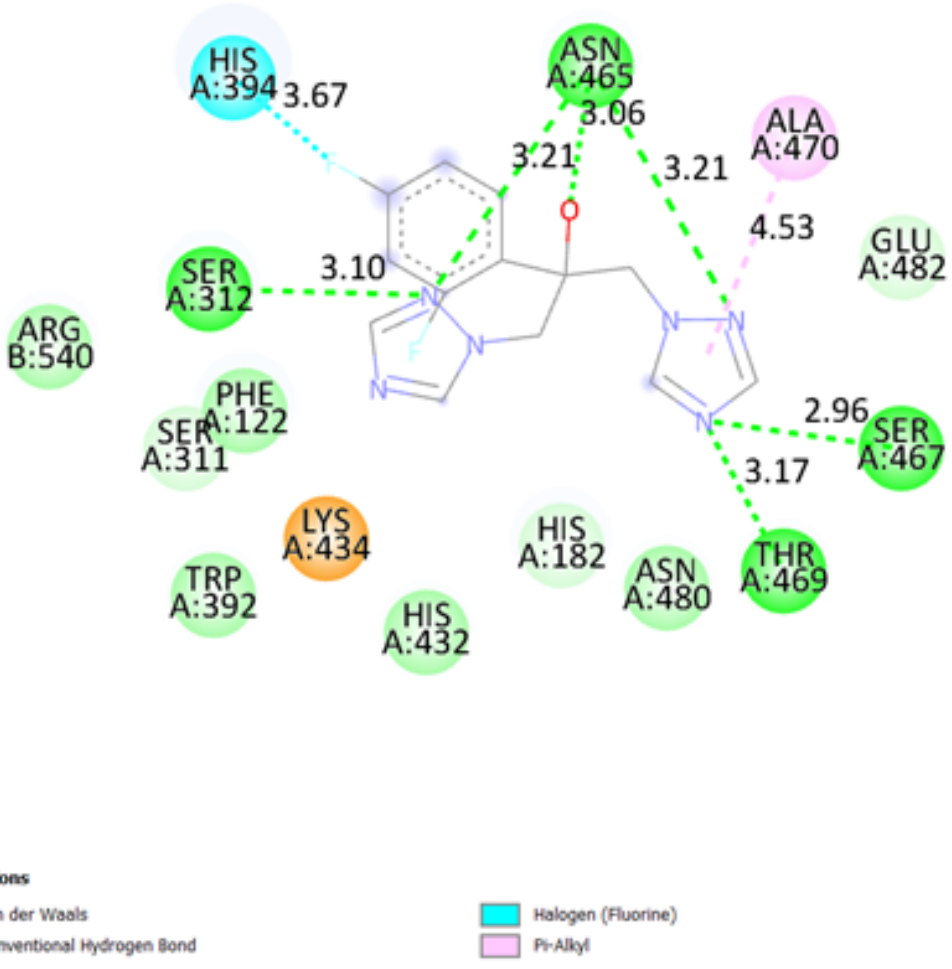
الالتحام الجزيئي

اعطى المركب (IS4) اعلى قيمة تثبيط ضد فطر الكانديدا بنوعيه هما *(Candida albicans (C.a))* و *Candida tropicalis ((C.t))* لذا اجراء دراسة الالتحام الجزيئي للمركب ومقارنة نظرية له مع الالتحام الجزيئي لعقار مضاد للفطريات هو (Fluconazole). الفلوكونازول هو عامل مضاد للفطريات من مجموعة تريازول مخصص للاستخدام في علاج داء المبيضات الفموي والمريئي والتهاب السحايا الكريبتوكوكاس. مثل الإيميدازول، يثبط الفلوكونازول إزالة ميثيل C-14 من اللانوستيرول[172]. حيث تم قياس طاقة الارتباط مع الانزيم (Tyrosyl-DNA phospho-diesterase) حيث كانت للمركب المحضر (IS5) تساوي (Kcal/mole -7.0) ناتجة من ارتباط اصرتين هايدروجينيتين بالإضافة الى اصرتين الكيلية (Pi-Al-kyl) وكانت طاقة الارتباط للعقار (Fluconazole) مع الإنزيم مساوية تقريبا لطاقة المركب المحضر وهي (Kcal/mole 7.0-) وكما في الجدول (5) والاشكال [17و18] ادناه:

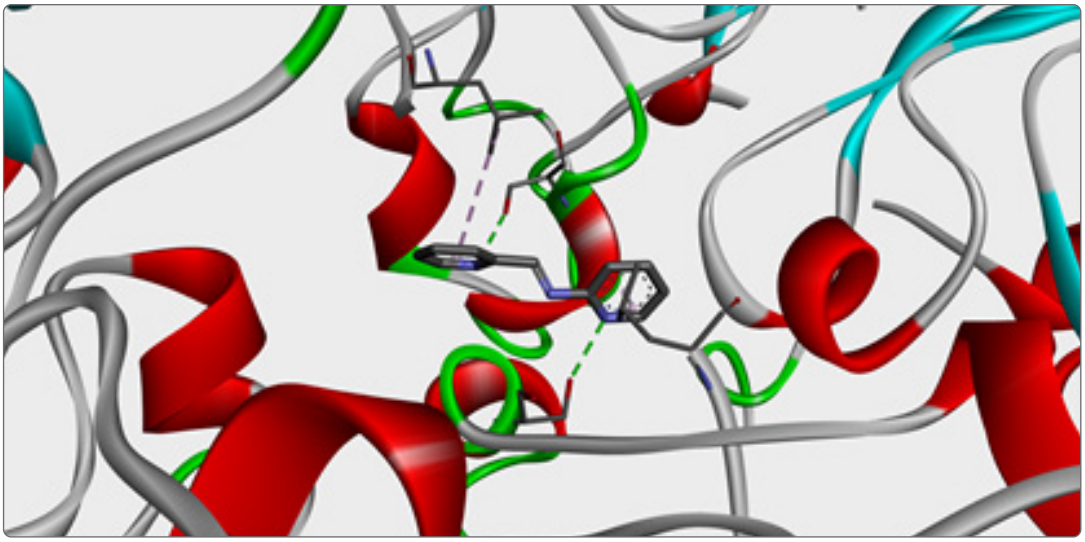
جدول (5): نتائج الالتحام الجزيئي للمركب IS4 و الفلوكونازول على انزيم Tyrosyl-DNA phosphodiesterase

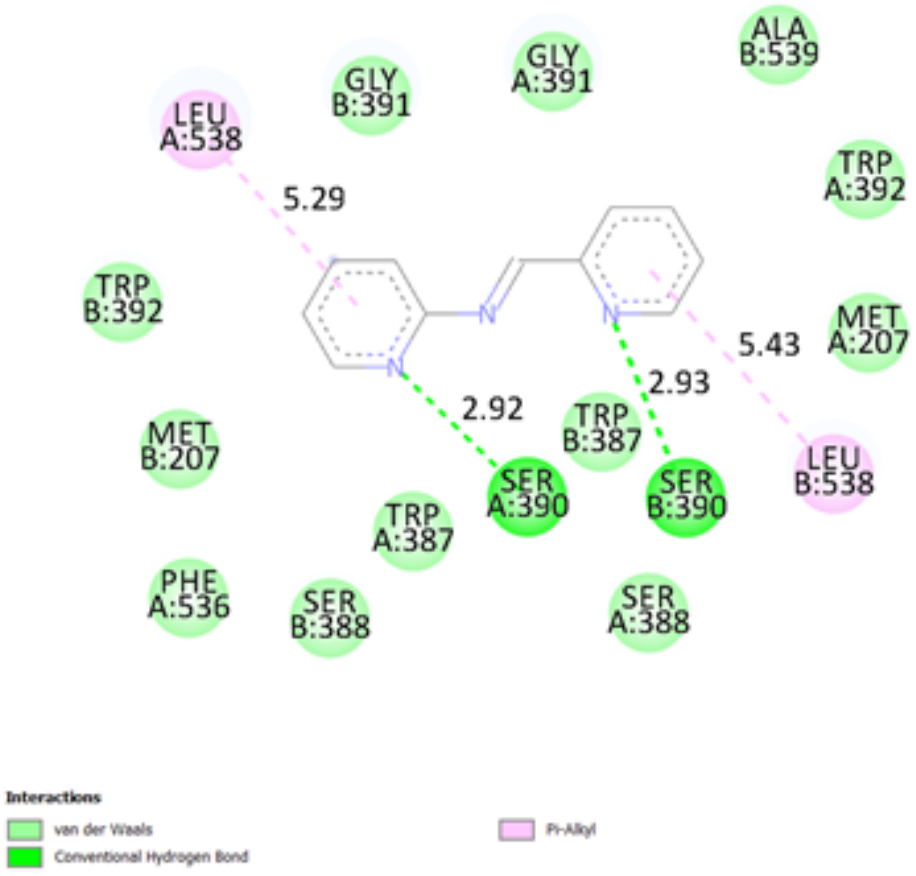
Comp. Symb.	Docking Score Kcal/mole	Interactions	Distance Å	Bonding	Bonding Types	Binding site of target	Binding site of ligand
Fluconazole	-7.1	A:SER312:OG - A:F-luco.:N	3.09695	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	A:SER312:OG	A:Fluconazole:N
		A:ASN465:ND2 - A:Fluco.:N	3.20746			A:AS-N465:ND2	A:Fluconazole:N
		A:ASN465:ND2 - A:Fluconazole:N	3.21292			A:AS-N465:ND2	A:Fluconazole:N
		A:ASN465:ND2 - A:Fluconazole:O	3.0562			A:AS-N465:ND2	A:Fluconazole:O
		A:SER467:OG - A:F-luconazole:N	2.96152			A:SER467:OG	A:Fluconazole:N
		A:THR469:OG1 - A:Fluconazole:N	3.17367			A:TH-R469:OG1	A:Fluconazole:N
		A:HIS394:NE2 - A:Fluconazole:F	3.66969	Halogen	Halogen (Fluorine)	A:HIS394:-NE2	A:Fluconazole:F
		A:Fluconazole:N - A:Fluconazole:F	3.51408	Halogen	Halogen (Fluorine)	A:Fluconazo-le:N	A:Fluconazole:F
		A:Fluconazole - A:A-LA470	4.53146	Hydropho-bic	Pi-Alkyl	A:Fluconazole	A:ALA470
IS4	-7.0	A:SER390:OG - A:I28:N3	2.91818	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	A:SER390:OG	A:I28:N3
		B:SER390:OG - A:I28:N1	2.93467	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	B:SER390: OG	A:I28:N1
		A:I28 - B:LEU538	5.42924	Hydropho-bic	Pi-Alkyl	A:I28	B:LEU538
		A:I28 - A:LEU538	5.28549	Hydropho-bic	Pi-Alkyl	A:I28	A:LEU538





الشكل (17): الالتحام بين الدواء Fluconazole والانزيم Tyrosyl-DNA phosphodiesterase بالأبعاد 3D, 2D





الشكل (18): الالتحام بين IS4 والانزيم Tyrosyl-DNA phosphodiesterase بالأبعاد 3D, 2D

الاستنتاجات

تم في هذا العمل تحضير سلسلة من قواعد شف بطريقة بسيطة وقد اثبتت الاطياف تطابق التركيب لجميع المركبات المحضرة وقد أظهر التقييم الاولي للتثبيط ضد فطريات المستخدمة لبعضها خصائص معتدلة كمضادات للفطريات وهذا ما أكدته نتائج الالتحام الجزيئي مما تبشر ان تكون كمضادات واعدة مستقبليا بزيادة التركيز.

References:

1. Subasi, N. T. (2022). Overview of Schiff Bases. In Schiff Base in *Organic, Inorganic and Physical Chemistry*. IntechOpen.
2. Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., de Resende, M. A., Martins, C. V., & de Fátima, Â. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. Journal of Advanced research, 2(1), 1-8.
3. Pawariya, V., De, S., & Dutta, J. (2024). Chitosan-based Schiff bases: Promising materials for biomedical and industrial applications. *Carbohydrate Polymers*, 323, 121395.
4. Raju, S. K., Settu, A., Thiyagarajan, A., Rama, D., Sekar, P., & Kumar, S. (2022). Biological applications of Schiff bases: An overview. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 21(3), 203-215.
5. Kajal, A., Bala, S., Kamboj, S., Sharma, N., & Saini, V. (2013). Schiff bases: a versatile pharmacophore. *Journal of Catalysts*, 2013(1), 893512.
6. Bhattacharyya, N. K., Dutta, D., & Biswas, J. (2021). A review on synthesis and biological activity of Schiff Bases. *Indian Journal of Chemistry-Section B* (IJC-B), 60(11), 1478-1489.
7. Ceramella, J., Iacopetta, D., Catalano, A., Cirillo, F., Lappano, R., & Sinicropi, M. S. (2022). A review on the antimicrobial activity of Schiff bases: Data collection and recent studies. Antibiotics, 11(2), 191.
8. Magalhães, T. F. F., Da Silva, C. M., Dos Santos, L. B. F., Santos, D. A., Silva, L. M., Fuchs, B. B., ... & De Fátima, Â. (2020). Cinnamyl Schiff bases: Synthesis, cytotoxic effects and antifungal activity of clinical interest. Letters in Applied Microbiology, 71(5), 490-497.
9. Kaushik, S., Paliwal, S. K., Iyer, M. R., & Patil, V. M. (2023). Promising Schiff bases in antiviral drug design and discovery. Medicinal Chemistry Research, 32(6), 1063-1076.
10. Sahoo, B. M., Nagamounika, K., & Banik, B. K. (2018). Microwave-assisted synthesis of Schiff's bases of 1, 2, 4-triazole derivatives and their anthelmintic activity. J. Indian Chem. Soc, 95, 1289-1294.
11. Cheng, L. X., Tang, J. J., Luo, H., Jin, X. L., Dai, F., Yang, J., ... & Zhou, B. (2010). Antioxidant and antiproliferative activities of hydroxyl-substituted Schiff

18. Malik, M. A., Lone, S. A., Gull, P., Dar, O. A., Wani, M. Y., Ahmad, A., & Hashmi, A. A. (2019). Efficacy of novel Schiff base derivatives as antifungal compounds in combination with approved drugs against Candida albicans. Medicinal Chemistry, 15(6), 648-658.
19. Hua, G., Cordes, D. B., Slawin, A. M., & Woollins, J. D. (2020). Novel five-and six-membered rings of phosphorus–selenium heterocycles from selenation of amido-schiff bases. *ACS omega*, 5(20), 11737-11744.
20. Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibnsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of pharmaceutical analysis*, 6(2), 71-79.
21. Gonelimali, F. D., Lin, J., Miao, W., Xuan, J., Charles, F., Chen, M., & Hatab, S. R. (2018). Antimicrobial properties and mechanism of action of some plant extracts against food pathogens and spoilage microorganisms. *Frontiers in microbiology*, 9, 1639.
22. Bendale, A. R., Bhatt, R., Nagar, A., Jadhav, A. G., & Vidyasagar, G. (2011). Schiff base synthesis by unconventional route: An innovative green approach. *Der Pharma Chemica*, 3(2), 34-38.
23. Mansour, E., Abd-Rabou, A. A., Nassar, I. F., & Elewa, S. I. (2022). Synthesis, docking and anticancer evaluation of new pyridine-3-carbonitrile derivatives. *Polycyclic Aromatic Compounds, 42*(6), 3523-3544.

bases. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 20(8), 2417-2420.
12. Hameed, A., Al-Rashida, M., Uroos, M., Abid Ali, S., & Khan, K. M. (2017). Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). *Expert opinion on therapeutic patents, 27*(1), 63-79.
13. Wei, L., Tan, W., Zhang, J., Mi, Y., Dong, F., Li, Q., & Guo, Z. (2019). Synthesis, characterization, and antifungal activity of Schiff bases of inulin bearing pyridine ring. Polymers, 11(2), 371.
14. Bhardwaj, S., & Sharma, G. K. (2021). Synthesis and biological evaluation of some novel pyrrole derivatives. Research Journal of Pharmacy and Technology, 14(11), 5749-5754.
15. Jin, R., Liu, J., Zhang, G., Li, J., Zhang, S., & Guo, H. (2018). Design, Synthesis, and Antifungal Activities of Novel 1, 2, 4-Triazole Schiff Base Derivatives. Chemistry & biodiversity, 15(9), e1800263.
16. Ceramella, J., Iacopetta, D., Catalano, A., Cirillo, F., Lappano, R., & Sinicropi, M. S. (2022). A review on the antimicrobial activity of Schiff bases: Data collection and recent studies. Antibiotics, 11(2), 191.
17. Hamad, A., Chen, Y., Khan, M. A., Jamshidi, S., Saeed, N., Clifford, M., ... & Rahman, K. M. (2021). Schiff bases of sulphonamides as a new class of antifungal agent against multidrug-resistant Candida auris. MicrobiologyOpen, 10(4), e1218.